



TITLE:

## 第9回 近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

---

CITATION:

第9回 近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1979, 48(4): 547-556

ISSUE DATE:

1979-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208360>

RIGHT:

第9回 近畿脳腫瘍研究会

昭和54年3月10日(土), 午後1時~5時  
於 大阪・グランドホテル  
世話人代表 平 川 公 義

1. 脳腫瘍に対する Papanicolau 染色法  
による術中病理組織診断

奈良県立医大 脳神経外科  
○谷掛 龍夫, 宮本 誠司  
京井喜久男, 内海庄三郎  
第1病理  
日浅 義雄, 村田 義郎

脳腫瘍の摘出手術に際しては、術中に病理組織診断を必要とすることも多い。通常迅速診断法として Frozen section 或いは Smear 法が用いられ、各種の染色法が用いられている。しかし迅速診断とは云え実際には、相当の時間を必要とすることが多い、我々は過去に用いられていた toruisin blue, eosin-methylen blue 染色でなく、Smeor 法で Papanicolau 染色を用いたところ極めて短時間に、かつ正確な診断率を得たので報告した。

対照症例は最近経験した脳腫瘍41例で、特に術中組

表1 Manipulation time of each mehods

Frozen section	10-15min.
Smear mehods	
Toruin blue	7min.
Eosin-methylen blue	5-10min.
Papancolau	1min.

表2 The percentage of histological agreement

Frozen section		
Tashiro	90.5%	(Metachrome)
Groves	76.2%	( ? )
Smear method		
Marshall	94.0%	(Toruisin blue)
McMenemey	84.0%	(Eosin-methylen blue)
Kinoshita	82.5%	
Tanikake	100.%	(Papanicolau)

織診断を必要としなかったものについては摘出標本により本法を施行した。

操作方法は摘出標本を直ちに2枚のプレパラートにはさみ、すり合せパパニコロウ染色するもので、操作時間は全操作で、約1分間である。他方法によるものは表1に示すように5分から15分必要とし、本法が如何に迅速であるかを理解できる。また永久標本との合致率は、報告者により76%から94%と、いずれも高率であるが、本法でも100%であった。ただし我々は症例数も比較的少なく、診断困難と考えられる症例に遭遇していないので、今後の試料に問題が生じて来ると考えられる(表2)。

本法による利点として更に、組織量は微量でよいから針生検にも応用し得る。他染色法に較べて核内構造が極めて鮮明で悪性度の判定にすぐれている。などがあげられるが、一方欠点として組織配列の乱れが生じるために、ependymoma や oligodendroglioma では診断困難が予想されることである。以上の実際例として我々の経験から14症例の標本を呈示した。

2. 頭蓋底部 chondroma の3症例

大阪厚生年金病院 脳神経外科  
○有田 憲生, 中川 秀光  
藤原 正昭, 尾藤 昭二  
耳鼻咽喉科 難波 仁

頭蓋に発生する chondroma は、稀な腫瘍で現在までに文献上の報告例も少ない。当科では、石灰化像を来した頭蓋底部腫瘍を3例経験したので報告する。

病例 1. 25才女性、眼痛・外眼筋麻痺のため入院、諸検査の結果、中頭蓋底・斜台部腫瘍と診断し部分摘出術を施行したが、発症後5年で死亡した。腫瘍は硬膜外に存在し、組織学的には粘液変性を生じた軟骨腫瘍細胞よりなり、悪性像はなく、chondroma と診断した。

病例 2. 47才女性、視障害のため入院、諸検査の結

表1 Chondromas of theSkull and Intracerebral Structures in Japan

No. of cases	21
Age	
Range	12-58
Average	33
Sex m : f	11 : 10
Location	
Skull base	17 Cases
Cranial vault	2
Intracerebral	1
Not described	1

果、右中頭蓋底・斜台部腫瘍と診断し部分摘出術を行なったが、発症後9年で死亡した。腫瘍は硬膜外に存在し、組織学的には、多核細胞、異形性のある軟骨腫瘍細胞よりなり、chondrosarcoma 診断した。

病例 3. 27才男性、視力低下・頭痛のため入院、副鼻腔・前頭蓋底部腫瘍と診断、生検後放射線治療・化学療法を施行し 発症後1年9ヶ月の現在生存中である。生検標本では、異形性の強い chondrosarcomatous な部分が多いが、fibroblastic な部分、明らかな osteoid 形成の認められる部分が存在し、組織学的に検討した結果、osteogenic sarcoma と診断した。

頭蓋及び頭蓋内 chondroma は発生部位から、(1) sinus、(2) skull base、(3) cranial vault、(4) intracerebral の4型に分類することが可能である。日本では、今回の症例1、2を含めて、文献上現在までに表のように計21例の報告がある。これらの年齢は、12才より58才、平均33才男女比11：10で欧米の報告例と同様の傾向を示している。発生部位では、(1)と(2)を合わ

せた skull base chondroma が圧倒的に多い。  
以上、頭蓋底部 chondroma と osteogenic sarcoma 症例を報告し、同部に石灰化像を来す疾患として、鑑別診断上重要であることを述べた。

3. Granulocytic sarcoma の特異な臨床経過と電顕的検索

関西医大 脳神経外科  
○河本 圭司, 西山 直志  
河村 悌夫, 松村 浩  
Montefiore 病院 神経病理  
平野 朝雄, Josefina F. Llena

白血病に合併して、solid で浸潤性を有する腸瘍、granulocytic sarcoma (chloroma, myeloblastoma) を形成することがあるが、この腫瘍が mass effect を中枢神経系に及ぼすことは稀である。我々は、術前髄膜腫及び脊髄硬膜外腫瘍を疑われた2例の granulocytic sarcoma を経験した。このうち1例は、臨床症状が特異な経過をとった。中枢神経系の granulocytic sarcoma 形成の報告は極めて珍しく、電顕的検索を加えて報告する。

症例1は、37才男性で、頭蓋内圧亢進症状で入院した。末梢血検査で19—20%の持続性好酸球症があった。CT で左前頭部前下方に high density を認め、血管写からも髄膜腫と考えられた。全別出術後、組織所見は granulocytic sarcoma であった。7ヵ月後、脾腫、血尿にて再入院し、骨髓検査で始めて急性白血病と診断された。症例2は、69才男性で、3年前骨髓性白血病と診断されたが軽快した。両下肢痛のため再入院し、血液検査で骨髓性白血病と再確認され、ミエログラフィーで L<sub>4</sub>—L<sub>5</sub> の完全ブロックを認め、硬膜

Table 1 GRANULOCYTIC SARCOMA PRECEDING LEUKEMIA

Authors	Year	Age	Sex	Initial location	Duration
Lushcr et al	1964	8	M	Retrobulbar	6 1/2 mos
Comings et al	1965	30	M	Supra-orbital	3 mos
Lazlo et al	1967	71	M	Lymphnde	7 mos
Hurwitz et al	1970	44	F	Ilium	1 year
Wiernik et al	1970	35	F	Cheek	10 mos
		44	F	Ilium	17 mos
Mason et al	1973	20	M	Spinal epidural	2 years
Sears et al	1976	21	F	Breast mass	3 mos
Seo et al	1977	65	F	Uterine cervix	2 1/3years

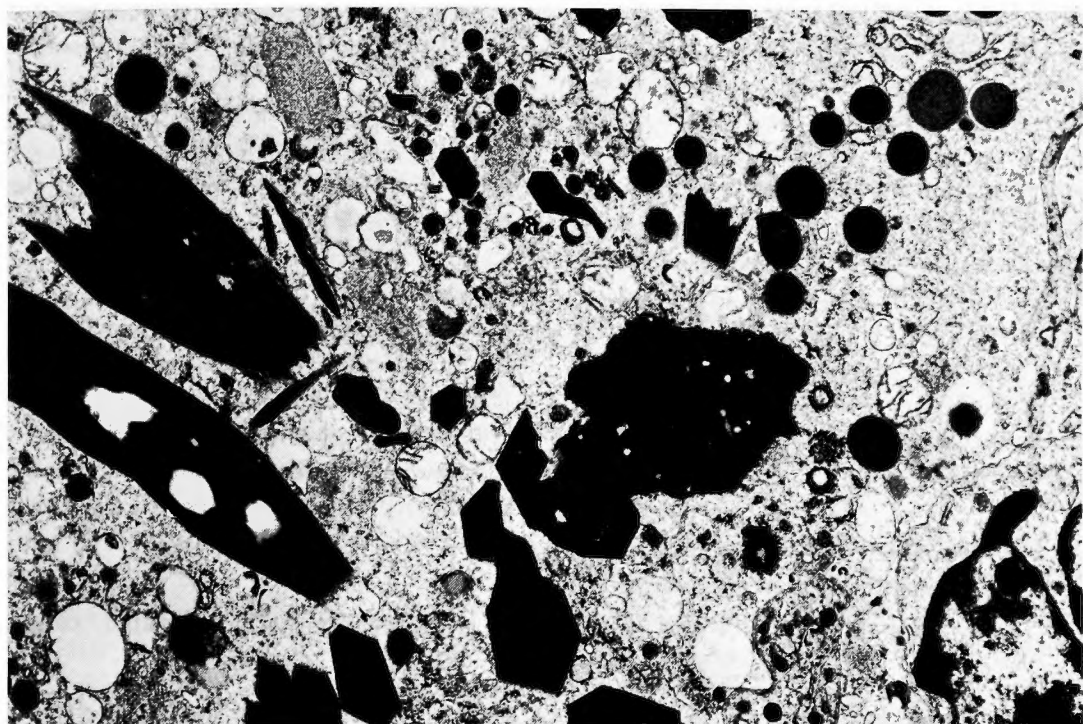


図 1

外腫瘍を剔出した。

病理所見：症例1は、好酸球の未熟な形が大部分を占め、電顕で細胞質内に多数の顆粒を認め、細胞内外に多角形の crystalloid 様物質も認め (Fig. 1), その他幼若な有核赤血球, リンパ球性, 好中球性の未熟形も認めた。症例2も同様に幼若な細胞に顆粒を認めた。

Granulocytic sarcoma 形成後白血病を出現する例は珍しい (Table 1)。このような場合、臨床経過を十分注意する必要がある。

Granulocytic sarcoma の診断根拠となるのは、幼若な顆粒球細胞であり、この顆粒は、電顕によりより明らかに証明することができるので、granulocytic sarcoma の診断に電顕的検索は有効であった。

#### 4. 中枢神経系外へ転移を生じた Medulloblastoma

京都府立医大 脳神経外科

○成瀬 昭二, 山木 垂水  
堀川 義治, 遠山 光郎  
平川 公義

症例は22才女性。15才時に左小脳半球皮質3cmの鶏卵大の medulloblastoma の摘出術をうけ、 $^{60}\text{Co}$  を4000rad 頭部へ、2000rad 脊髄へ照射後、軽快退院した。3年6ヵ月後に、腫瘍の局所再発にて再摘出術がなされた。腫瘍細胞の構築は、ほぼ前回と同じであったが、硬膜への浸潤がみられた。 $^{60}\text{Co}$  4000 rad 後頭窩へ照射後退院した。しかし、その2年後から、頸部リンパ節、左乳腺に腫瘍が生じはじめ、biopsy にて、medulloblastoma の転移である事が確認された。また、徐々に貧血を生じ、腰痛も訴えるようになった。単純X線写及び $^{99}\text{Tc-EHDP}$  のRI scan にて頭蓋骨、肩甲骨、肋骨、脊椎、骨盤、両側大腿骨に、転移が認められた。Vincristine 投与にて腰痛は軽減したが、リンパ節腫脹は縮小せず、初発より7年6ヵ月後に死亡した。剖検は得られなかった。

考 察 脳腫瘍が中枢神経系外へ転移する頻度は非常に少なく、0.5%位とされているが、腫瘍の種類によって多少の差はある。meningioma, glioblastoma, medulloblastoma 等では、比較的多いと言える。なぜ、転移しにくいのかの理由については、① 頭蓋内にリンパ系がない事、② 初期のうちに静脈系が圧迫されて血行性転移が阻げられる事、③ 患者が長期間生

在しない事、④腫瘍細胞と転移臓器間の免疫学的反応の関与、等が考えられている。

medulloblastoma に関しては、我々の調べた限りでは現在までに約90例の報告例がある。これから、その臨床上的特長をまとめてみると、① multiple operation した者に多い。② 長期間生存に多い。③ 転移部としては骨が最も多く、次にリンパ節に多く、肺へは少ない。この事は、glioblastoma や meningioma のそれと著しく異なる。

転移の経路に関しては、①手術中の播種、②硬膜への浸潤し静脈系へ入る、③ nerve sheath に浸潤しリンパ系に入る、④ shunt tube を通って転移する、等が考えられる。今回の報告例では、①又は②の経路が考えられている。

5. Medulloblastoma の電顕並びに電顕組織学的研究

一特にその分化能について一

神戸大 脳神経外科  
○白瀧 邦雄, 松本 悟

悪性脳腫瘍の細胞学的なレベルにおける特質をみきわめる事が、個々の腫瘍の担体の予後や放射線療法の適応、効果等に関して重要な情報を提供する。今回 medulloblastoma について、腫瘍細胞の微細形態について検討を加えたので報告する。材料は手術時に採取した小脳原発性の medulloblastoma 12例で、そのうち2例が desmoplastic type であった。光顕レベ

ルで腫瘍は未分化な裸核の細胞 (medulloblast) から構成されているが、他に種々の程度に neuroglial fibre が含まれている。しかし neuron への分化或いは medulloblast の neuron 的な性格は概して把握されない。微細形態的には核一胞体比の高い、核膜の強い interdigitation を持つ、ribosome に富む腫瘍細胞が主体を占めているが、症例によっては、突起内に microtubules, microfilaments を認め、更には neuropile を思わせる部位も認められる事がある。Acetylcholin esterase の電顕組織化学では、腫瘍細胞と思われる細胞の perinuclear envelop に短棒状にわずかに活性が認められる。Acetylcholin esterase は神経系に特有な酵素であり、その活性を見ることにより、medulloblastoma の neuron への分化特にその機能的分化を知る重要な marker になり得るものと考え、更にデータの集積を行う予定である。

6. 原発性脳腫瘍にする rapid course radiation therapy の試み

京都第1日赤 脳神経外科  
○矢野 一郎, 竹友 重信  
垣田 清人, 福岡 誠之

我々は転移性脳腫瘍患者に rapid course radiation therapy を行い、剖検例、臨床症状の改善、CT所見の改善を報告して来たが、原発性脳腫瘍患者にも同様の治療を行って、臨床症状の改善をみたので報告する。

表1 短期照射症例

症例	年(才)	性	生存期間(月)	手術	診 断	Co <sup>60</sup> 照射量 (RAD)
1	80	男	→	(-)	左前頭・側頭 腫瘍	2544 (636×4)
2	31	男	4	(-)	第3脳室後壁 星細胞腫	4278 (713×6)
3	33	男	7(手術後) 4(照射後)	(+)	左側脳室近傍 多型性神経膠芽腫	2928 (732×4)
4	46	男	12(手術後) 11(照射後)	(+)	左頭頂・後頭 多型性神経膠芽腫	2268 (756×3)

表2  $NSD = Dn \times N^{-0.24} \times T^{-0.11}$ 


---

NSD : Nominal Standard Dose (Rets)
Dn : Total Dose in Rads
N : Number of Fractions
T : Over-all Treatment Times in Days
(Ellis 1968)

---

症例は(表1)手術症例2例, 非手術症例2例である。死亡例の平均生存期間は, 放射線療法後, 約6ヶ月であった。コバルト照射は深部線量として1回 636 rads から 756 rads を3回から6回行った。

Rapid course radiation therapy 前の神経学的所見と治療後の神経学的所見をくらべると, 4例とも改善の認められる傾向にあった。また Order らの機能分類でも, 4例中3例に Cass III より Cass II への改善がみとめられた。

転移性脳腫瘍に対する照射方法は, 1回表面線量として, 左右から 500 R ずつ計 1000 R. 深部線量として, 約 650 rads を7ないし10日おきに3回から4回, 総線量 1800 rads から 2500 rads のコバルト照射を行い, また照射中にステロイド剤, マンニトールを併用した。原発性脳腫瘍に関しても, 腫瘍の限局性などより, 多少の変化はつけたが, 我々はこの原則を応用した。

放射線療法で問題となる radiation necrosis に関しては, 安全値として, Ellis らのいう NSD を判定基準とした(表2), 我々の症例では最低 1264 rets, 最高 1658 rets で, 従来行なわれて来た放射線療法とかわりなく全安域に含まれていた。

我々の rapid course radiation therapy は, 意識状態の悪い患者や組織的に悪性脳腫瘍と診断のついた患者に, 入院期間も短く, 患者にかかる負担も少なく, 特に著明な合併症もなく, 安全に実施しうる治療であると考えられた。

## 7. astroprotein 血清を用いた酵素抗体法による脳腫瘍の病理組織学的診断

大阪府立成人病センター 脳神経外科  
 ○吉峰 俊樹, 早川 徹  
 大西 俊輝, 神川喜代男  
 大阪大 脳神経外科  
 生塩 元敬, 最上平太郎  
 同 第2外科 森 武貞

目的 astroglia 特異蛋白である astroprotein (Ap) を tracer とした蛍光抗体法(間接法)による脳腫瘍の免疫組織学的診断については第7回の本研究会で報告した。今回は酵素抗体法(間接法)の応用を試みたので蛍光抗体法との比較および新たに得られた知見につき報告する。

方法 ethylnitrosourea にて誘発したラット脳腫瘍および手術時摘出したヒト脳腫瘍を材料とした。この ethanol あるいは formalin 固定標本を用い, paraffin 包埋後薄切し, ついで  $H_2O_2$  加 methanol および正常ヤギ血清による前処理の後ウサギ抗ヒト Ap 血清および horseradish peroxidase 結合ヤギ抗ウサギ IgG 血清と incubate し,  $H_2O_2$  加 diaminobenzidine 溶液にて発色させた。最後に hematoxylin にて重染色した。

結果 ① ラット fibrillary astrocytoma においてはその腫瘍細胞の細胞質全体が細胞体から突起の先端に到るまで明瞭に染色され, 腫瘍細胞の形態および分布の観察が容易であった。② ラット oligodendroglioma においては腫瘍細胞は染色されず, 混在する少数の astrocyte のみが染色されその把握が容易であった。③ ラット mixed oligodendroglioma and astrocytoma においては astrocytoma cell のみが特異的に染色され, 両成分の鑑別が容易であった。④ ヒト mixed glioma の1例では oligodendroglioma cell と gemistocytic astrocytoma cell とが混在していたが後者の細胞質のみを明瞭に染色することができ, その観察が容易であった。⑤ ヒト ependymoma の1例では殆ど腫瘍細胞は染色されなかったが, 血管周囲にのみ Ap 陽性細胞が分布するのを観察することができた。

結論 本法は蛍光抗体法同様にラットおよびヒト脳腫瘍標本において astroglia 系細胞を特異的に染色することができ, その上蛍光抗体法に比し, ① 永久標本が作成できる, ② 一般の光顕により観察できる。③ 自己蛍光の妨害がない, ④ hematoxylin 等の重染色の追加により腫瘍の全体的構造の中で Ap 陽性細胞を把握できるなどの利点があり, 脳腫瘍の免疫組織学的診断に有用と考えられる。

## 8. ENU 誘発脳腫瘍における Immunological Enhancement

(in vivo active protection test 及び tumor neutralization test)

京大 脳神経外科

徳力 康彦, 織田 祥史

武内 重二, 山下 純宏

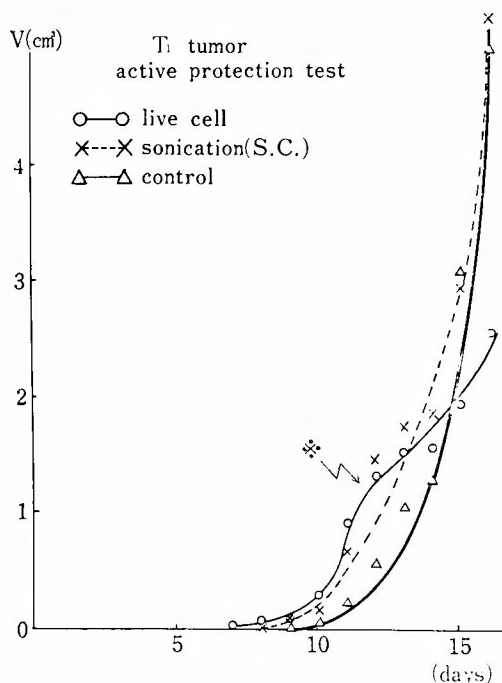
半田 肇

Wistar Fibiger 系ラットに ENU 誘発した2種類の Neurinoma ( $T_1$ ,  $T_3$ )を用いて, active protection test 及び tumor neutralization test を試みた. 感作法としては, 1) 生細胞による方法で, 生細胞皮下接種後, 大豆大に成長した腫瘍を全摘除した. 2) 超音波破壊細胞を用いる方法で, Ultra sonic cell disrupter を用いて, 腫瘍細胞  $2 \times 10^7$  個/10ml の suspension に 23.5 KHz, 30~40分作用させた. 3) Mitomycin C 処理細胞を用いる方法で,  $1 \times 10^7$  個の腫瘍細胞に対し, Mitomycin C  $250 \mu\text{g}$  を3時間作用させた.

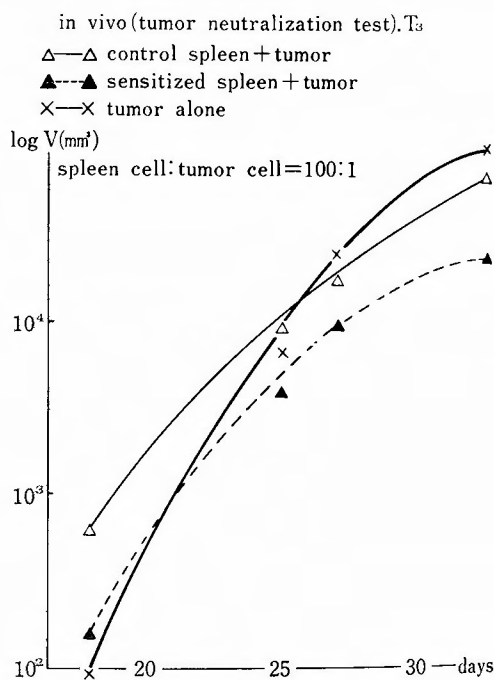
結果 図-1は  $T_1$  を用いた active protection test の結果である. 腫瘍の増殖率を経時的にみていくと, 接種後12日目位までは1)及び2)の感作群共, コン

トロールに比しむしろ enhancement をみた. 更に, 1)の生細胞感作群では, 初期腫瘍の再発に伴い, 増殖率の著明な抑制をみた.  $T_3$  の場合も同様の結果であった. 一方, tumor neutralization testでは, 感作法として Mitomycin C 処理細胞を用いた. 図-2は脾臓リンパ球と腫瘍細胞を 100:1 に混じて皮下接種した場合の増殖曲線であるが, 非感作リンパ球使用群では non-specific な enhancement がみられているのに対して, 感作リンパ球使用群では inhibition がみられていると解釈された. ところが, 混合比を 20:1, 10:1 とすると, むしろ感作リンパ球使用群の方が enhancement がみられた. 胸腺リンパ球使用の場合も同様であった.

考案 今日の実験系でに, 感作する事により, 腫瘍増殖の抑制を期待していたのに反して, むしろ促進の結果を得た. この tumor enhancement に関しては, 感作の方法, すなわち interval, dose, route, 或は, 腫瘍の antigenicity の問題など, 種々の因子が関係

図2 Active protection test ( $T_1$  腫瘍)

○—○=生細胞感作群  
×---×=超音波破壊細胞感作群  
△—△=コントロール群  
⋄ = 初期腫瘍再発

図3 Tumor neutralization test ( $T_3$  腫瘍)

△—△=非感作脾臓リンパ球+腫瘍細胞  
▲---▲=感作脾臓リンパ球+腫瘍細胞  
×—×=腫瘍細胞のみ  
リンパ球:腫瘍細胞=100:1

していると思われるか、同時に、これ等の因子が、腫瘍の増殖に伴い変化している可能性もあり、腫瘍の免疫治療を考える場合、その stage により治療法をかえる必要があるのではないかと考えられる。

## 9. 脳腫瘍に対する同期化放射線化学療法

兵庫医大 脳神経外科

○森村 達夫, 蒲 恵藏  
谷 栄一

放射線感受性は細胞周期により異なり、G<sub>2</sub>M 期において最も高い。(Sinclair<sup>1)</sup>, 寺島<sup>2)</sup>等, 1963) Vitamin A は細胞膜に作用し、各種抗癌剤の抗腫瘍効果を増強し、同時に放射線増感効果をもつ<sup>3)</sup>と報告されている。

今回我々は原発性脳腫瘍術後患者12人に、Vit. A, ACNU, Vincristine で腫瘍細胞を G<sub>2</sub>M 期に同期化し、放射線療法を施行し、その効果と副作用を検討したので、報告した。

Vit. A 5万単位筋注, Vincristine 0.025mg/kg 静注, ACNU 0.8mg/kg 静注し、3日目にコバルト照

射 (300~700 rad) を行なった。(図1) 効果判定には CT scan 上 planimeter で腫瘍面積を測定し、治療前後の tumor regression を求め、Karnofsky の Performance status<sup>4)</sup> を用いた。

全例に腫瘍容積の減少を認めた。(表1) (特に Protocol III では平均70%の tumor regression) しかしながら、medulloblastoma を除いて、明らかな神経学的改善はなく、不変または徐々に悪化を示した。同期化による副作用としては、早期に全身倦怠、食欲不振、1週後便秘・腹痛12週目に白血球減少、4週目血小板減少、6週目四肢しびれ感、筋力低下を認めた症例があった。PHA, PPD 皮膚試験、末梢血 T-cell %の免疫学的パラメーターは leucopenia が存在するにも拘らず、同期化前と比べて不変であった。

近い将来、Cytofluorogram によって、腫瘍細胞集団の生長解析が、個々の患者でなされ、その細胞周期に応じ、同期化放射線化学療法が計画され、嚴重な side-effect の check が行なえれば、最も有効な寛解導入が可能となると考えられる。

## Reference

1. Sinclair WK & Morton R : Variations in X-ray response during the division cycle of

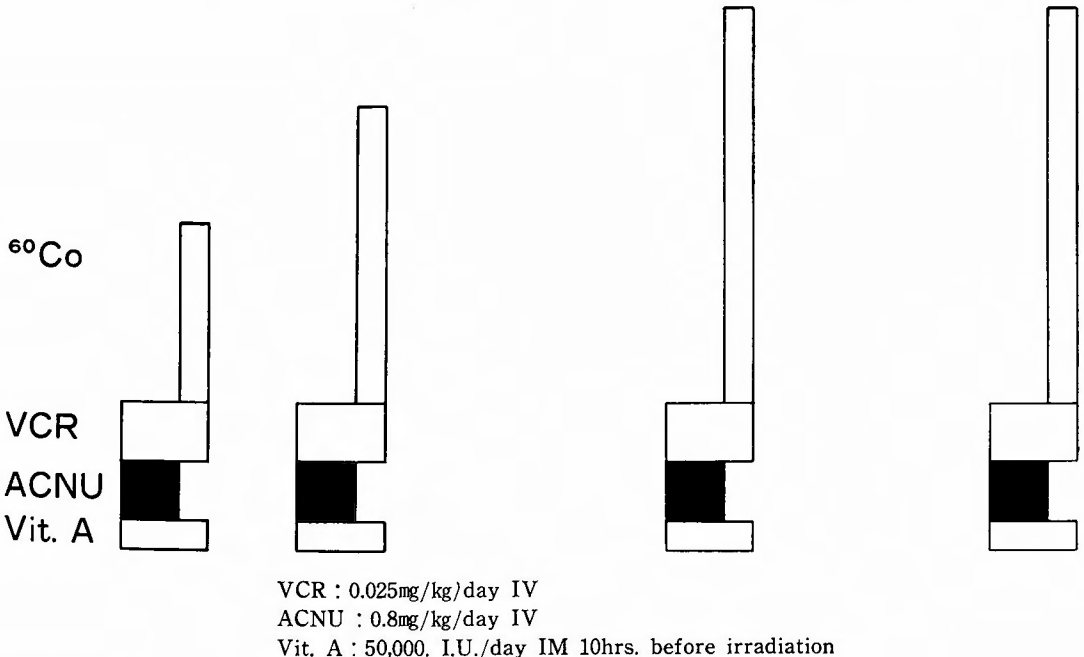


図4 Protocol III



Table 2 Effect of synchronized radio-chemotherapy

Case	Protocol	Histology	Tumor reduction (%)	Performance status (Karnofsky)	Survival after surgery	Side effect	
						GM	leucopenia
1. YM 39M	1	Mixed glioma	Enhancement (—)	70%	22M	mild	moderate
2. TM 50M	1	Angioblastic meningioma (rec.)	100%*	100	> 3Y	moderate	moderate
3. SK 70M	1	Glioblastoma	20	60	9M	mild	—
4. HO 28M	1	Glioblastoma	20	70	> 2Y	—	—
5. MT 11M	1	Medulloblastoma with spinal meta.	100	40	10M	—	moderate
6. MH 48M	2	Glioblastoma with spinal meta.	60*	40	6M	—	severe
7. AY 31M	2	Glioblastoma	38.5	70	14M	—	—
8. AS 32F	2	Astrocytoma G. 2	0	80	> 9M	—	—
9. TS 56 F	3	Ependymoma (rec.)	79.4	30	25M (5M)	moderate	severe
10. TT 58M	3	Glioblastoma	Enhancement (—)	0	5M	severe	moderate
11. SM 50M	3	Glioblastoma	57.9	90	> 6M	moderate	moderate
12. TS 27F	3	Oligodendroglioma	Enhancement (—)	90	> 2M	mild	—

\*compared to preoperative CT

partially synchronized chinese hamster cells in culture. Nature (Lond.) **199** : 1158, 1963.

2. Terashima, T. & Tomach, L. J. : Variation in several response of Hela cells to X-irradiation during the division cycle. Biophys J **3** : 11, 1963.

3. Brandes D, Rundell I O & Ueda H : Radion Response of L 1210 Leukemia Cells Pretreated with Vitamin A Alcohol. J Natl Cancer Inst **52** : 945-945-949, 1974.

4. Karnofsky DA, Burchenal JH, et al Triethylene melamine in the treatment of neoplastic disease.. Arch Intern Med **87** : 477-516, 1951.

10. 転移性脳腫瘍の化学療法に関する実験的研究

大阪大 脳神経外科  
○長谷川 洋, 生 塩之敬  
早川 徹, 最上平太郎  
スローンケタリング脳センター神経科  
WILLIAM R. SHAPIRO  
JEROM B. POSNER

転移性脳腫瘍モデルを用い、この腫瘍に対する5種の制癌剤の効果を皮下移植腫瘍及び従来の脳内移植腫

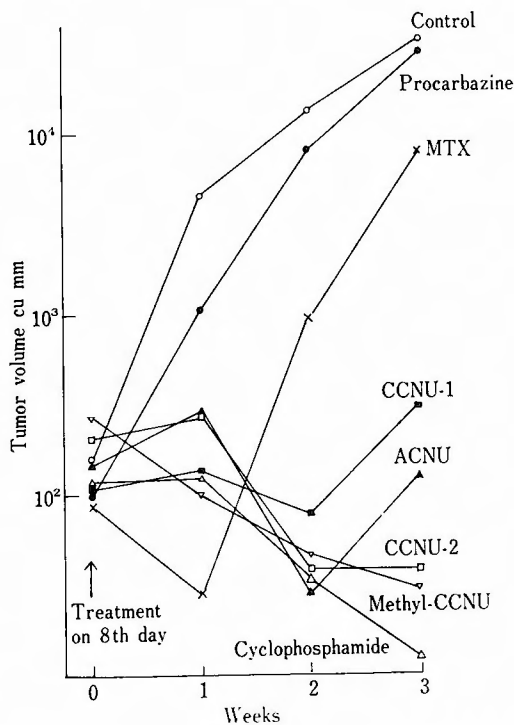
瘍に対する効果と比較し、転移性脳腫瘍における血液脳関門の重要性について検討した。転移性脳腫瘍はWalker 256 癌細胞を Wistar ラットの頸動脈内に注入し14日後頭蓋外に発生した腫瘍をエンドキサン (CTX) で治療することにより作成し、28日目に治療実験を各薬剤で行った。使用した薬剤は ACNU, CCNU, Me-CCNU, CTX. 及びメソトレキセート (MTX) である。各薬剤の効果は皮下移植腫瘍では腫瘍の体積縮少率、脳腫瘍では延命率で判定した。又各薬剤の投与量は LD<sub>16</sub> よりやや少なめの量を最大許容量として用いた (表1) に転移性脳腫瘍の治療実験の結果を、(表2)、図にそれぞれ脳内、皮下移植腫瘍の治療実験の結果を示した。予想に反して血液脳関門を通らないとされている CTX、や MTX が関門の存在していない皮下腫瘍に相当するだけの効果を転移性脳腫瘍に対して示したことは、成長した転移性脳腫瘍内では血液脳関門は存在せず、水溶性剤でも自由に腫瘍内に移行できるものと考えられる。又同じ CTX や MTX が脳内移植性腫瘍よりもその効果が劣ることは、この転移様式による腫瘍形成時には血液脳関門を持たない異常血管が形成されやすいことを示唆するものである。しかし脳内腫瘍発生初期では血液脳関門は尚存在し投与された CTX の脳内移行が制限されているものと考えられる。

Table 1 Chemotherapy of Metastatic Brain Tumor in Rats

Drugs	Dose	MST	% Control	Significance	Survivors 60+ days
ACNU	30×1	21.5	253	P>0.01	1/10
CCNU	40×1	21.5	269	P<0.01	1/10
Me-CCNU	40×1	23.5	313	P>0.01	3/10
CTX	60×1	24.5	306	P<0.01	1/10
MTX	100×1	14.0	175	P>0.02	1/10

Table 2 Chemotherapy of I. C. Tumor in Rats

Drugs	Dose	MST	% Control	Significance	Survivors 60+ days
ACNU	30×1	40.5	324	P<0.02	2/4
CCNU	40×1	35.0	280	P<0.02	1/5
CTX	60×1	26.0	208	P<0.05	0/5
MTX	100×1	12.0	96	n. s.	0/5



The effect of various chemotherapeutic agents on the growth of s.c. implanted Walker 256 in Wistar rats. The nitrosoureas and cyclophosphamide suppressed tumor growth best (for 2-3 weeks) although regrowth eventually occurred in all animals. MTX was transiently effective. The doses of the drugs are listed in Table 1.

## 11. Dexamethasone の脳内分布と脳浮腫に対する効果

——猿脳腫瘍モデルを用いて——

大阪大 脳神経外科

山田 和雄, 生 塩之敬

早川 徹, 最上平太郎

Roswell Park 記念研究所 脳神経外科

Charles R. West

**目 的** ハムスター cheek pouch に継代したヒト choriocarcinoma を猿大脳内に移植することにより脳腫瘍モデルを作成した。これを用いて dexamethasone の脳内分布および脳浮腫に対する効果を検討した。

**方 法** 腫瘍移植10~13日後神経症状を呈した猿9匹を無作為的に2群に分割した。1群(5匹)は無治療対照群とした。1群(4匹)は dexamethasone (3 mg/kg/日, 3~5日間)で治療した。治療開始3~5日後猿を屠殺し、脳内各所の灰白質および白質より採取した脳組織の水分,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  含量を測定した。腫瘍猿3匹 (dexamethasone 投与群) で,  $^3\text{H}$ -dexamethasone (100  $\mu\text{Ci}$ ) 静脈内投与1時間後の dexamethasone の腫瘍および周辺脳内分布を radioassay により観察した。

**結 果** 図1に示すように無治療群では腫瘍近接部を中心に白質に強い浮腫が認められた(水分含量81%,  $\text{Na}^+$  65  $\mu\text{Eg/g}$ ,  $\text{K}^+$  50  $\mu\text{Eg/g}$ )。この浮腫は dexamethasone 投与群では著明に改善した(水分含量76%,  $\text{Na}^+$  56  $\mu\text{Eg/g}$ ,  $\text{K}^+$  57  $\mu\text{Eg/g}$ ) ( $P < 0.01 - 0.05$ )  $^3\text{H}$ -dexamethasone とりこみは腫瘍周辺部と近接脳内が高値を示したが、腫瘍中心部はこれよりも低値を示した(図2)。腫瘍縁より10-30mm離れた脳内では対照脳内よりも低値を示した。

**結 語** dexamethasone は腫瘍近接部脳内の浮腫を有意に改善した。dexamethasone の脳内分布の profile から、dexamethasone は血液・脳関門の存在しない腫瘍周辺部で血管外へもれ出し、diffusion で近接脳内へ移行するものと考えられる。腫瘍辺縁より10-30mm離れた部位での低値は、dexamethasone の diffusion が静注1時間後には未だこの部位に及ばず、またこの部位での局所脳血流量が低下していることによるものと思われる。dexamethasone の

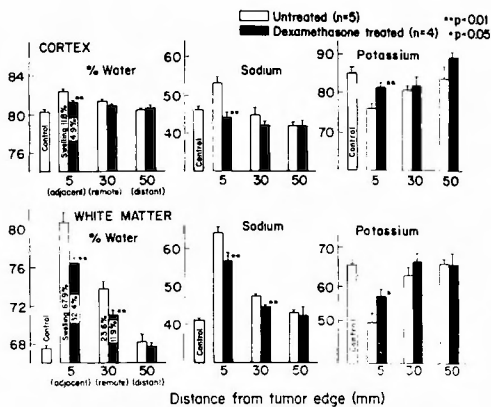


図1 dexamethasone の脳浮腫に対する効果

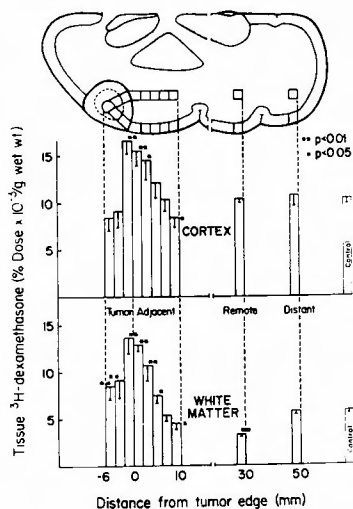


図2 dexamethasone の脳腫瘍内および近接脳内分布

高濃度とりこみ部位と脳浮腫改善部位の一致は、pexamethasone が脳浮腫に対し、とくに腫瘍近接部で効果を発揮することを示唆する。

### 特別講演

#### 中枢神経の細胞発生と脳腫瘍

京都府立医大 第2病理

藤田 哲也